

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 21 661 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
A 61 L 27/00
A 61 F 2/00
A 61 F 2/28

21 Aktenzeichen: 197 21 661.7
22 Anmeldetag: 23. 5. 97
43 Offenlegungstag: 26. 11. 98

DE 197 21 661 A 1

71 Anmelder:
Zimmer, Markus, Dr., 83666 Waakirchen, DE;
Jansson, Volkmar, Priv.Do. Dr.med. Dipl.-Ing.,
82205 Gilching, DE

72 Erfinder:
gleich Anmelder

56 Entgegenhaltungen:
DE 1 96 10 715 C1
DE 41 20 325 A1
DE 34 45 731 A1
WO 88 05 312

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Knochen- und Knorpel Ersatzstrukturen

57 Die Erfindung betrifft neuartige Materialien für den Ersatz von Knochen oder Knorpeln, die sich in erster Linie durch ihre einzigartige Struktur an sich bekannter Werkstoffe auszeichnen. Da diese Strukturen durch Auswahl der geeigneten physikalischen und geometrischen Parameter gezielt hergestellt werden können, ist es möglich, Implantate für den Ersatz von Knochen-, Knorpeln oder Knochen-Knorpel-Verbundimplantaten herzustellen, die den betreffenden natürlichen Knochen oder Knorpeln in ihren Elastizitäts-, Porositäts- und Festigkeitseigenschaften und damit auch dem biologischen Verhalten ihrer unmittelbaren Umgebung in vivo sehr nahe kommen.

DE 197 21 661 A 1

Die Erfindung betrifft neuartige Materialien für den Ersatz von Knochen oder Knorpeln, die sich in erster Linie durch ihre einzigartige Struktur an sich bekannter Werkstoffe auszeichnen.

Dabei ist es vor allem die Struktur, welche die mechanischen und elastischen Eigenschaften der Werkstoffe bestimmt. Da diese Strukturen durch Auswahl der geeigneten physikalischen und geometrischen Parameter gezielt hergestellt werden können, ist es möglich, Implantate für den Ersatz von Knochen-, Knorpeln oder Knochen-Knorpel-Verbundimplantaten herzustellen, die den betreffenden natürlichen Knochen oder Knorpeln in ihren Elastizitäts-, Porositäts- und Festigkeitseigenschaften und damit auch dem biologischen Verhalten ihrer unmittelbaren Umgebung in vivo sehr nahe kommen.

In der Pathogenese der Arthrose aber auch bei posttraumatischen Zuständen und bei ausgelockerten Endoprothesen spielen Knochen- und Knorpeldefekte eine zentrale Rolle. Zur Deckung von Knochendefekten wird zum einen autologer oder homologer Knochen oder aber es werden Knochenersatzmaterialien verwendet. Während autologer Knochen nicht unbegrenzt zur Verfügung steht, müssen bei homologen Knochentransplantaten infektiologische Gesichtspunkte (z. B. HIV-Infektion) sowie logistischen Probleme (Führung einer Knochenbank) bedacht werden. Auch ist die Verfügbarkeit homologen Knochens ebenfalls limitiert.

Aber auch Knochenersatzwerkstoffe sind nicht unproblematisch. Bedingt durch das Ausgangsmaterial (z. B. Korallen, Tierspongiosa) sind die gewonnenen Materialien sehr inhomogen und sehr klein. Materialien auf Hydroxylapatitbasis werden zudem praktisch nicht resorbiert und stellen auf Dauer einen Fremdkörper dar. Große Defekte lassen sich zudem nur durch Einlegen mehrerer Knochenersatzstücke decken, ein mechanisch belastbares Lager, z. B. zur Aufnahme einer Endoprothese, läßt sich so nur schwer erzielen. Zudem besteht bei den aus natürlichen Ausgangsmaterialien hergestellten Knochenersatzwerkstoffen ein weiteres grundsätzliches Problem: Der Knochen, der in die Poren des Ersatzmaterials einwächst, stellt die Negativstruktur des Ausgangsmaterials dar, wünschenswert wäre aber, wenn der neu gebildete Knochen die Architektur des Ersatzwerkstoffes annehmen könnte, die aber von der – nicht resorbierbaren – Ersatzstruktur belegt ist.

Aus einer Reihe von Untersuchungen ist außerdem bekannt, daß insbesondere die Porengröße für das Einwachsen des Knochens kritisch ist (Kühne J-H et al. 1994, *Acta Orthop Scand.* 65 (3): 246–252). Ersatzmaterialien, bei denen die resultierende Porengröße eher das zufällige Resultat des Ausgangsproduktes oder des Verarbeitungsprozesses (z. B. Aufschäumen) ist, weisen daher oft sehr schwankende Porengrößen auf. Auch das Verhältnis des Volumens der Ersatzstruktur zu dem freien Volumen, das dem Knochen zum Einwachsen zur Verfügung steht, ist bei diesen zufällig hergestellten Produkten ungünstig: Zu fordern ist, daß der Ersatzwerkstoff bei einer absolut offenporigen Grundstruktur mit minimalem Werkstoffvolumen nur Poren enthält, die bestimmte Größen nicht unter- bzw. überschreiten. Als minimale Porengröße dürften 150 µm, als maximale Größe 3 mm gelten. An den Stellen jedoch, an denen kein Knochenwachstum erfolgen soll (z. B. damit Blutgefäße in diese Struktur einsprossen können), muß in der Knochenersatzstruktur ein Kanalsystem mit entsprechend weitem Durchmesser angelegt werden, wobei hier als Maß 1–5 mm sinnvoll erscheinen. Außerdem ist zu fordern, daß die Knochenersatzstruktur gewissen mechanischen Anforderungen ent-

spricht: Zum einen muß mit diesen Strukturen zwar direkt postoperativ eine mechanische Stabilität erreicht werden können (z. B. beim Einsatz dieser Strukturen beim Endoprothesenwechsel zur stabilen Verankerung eines erneut eingebrachten Implantates), zum anderen muß innerhalb der Struktur eine mechanische Belastung der einsprossenden Bindegewebszellen erfolgen, damit diese sich unter der Belastung zu tragfähigem Knochen differenzieren können.

Der E-Modul dieser Strukturen sollte daher unter dem E-Modul des zu ersetzenden Knochens bleiben, diesen aber sinnvollerweise nicht wesentlich mehr als zu 60% unterschreiten. Da die Knochenstruktur jedoch sehr variabel ist und der E-Modul zwischen ca. 100 MPa (weicher spongioser Knochen) und 20 000 MPa (harter kortikaler Knochen) schwankt, lassen sich diese Anforderungen mit den bisherigen Knochenersatzwerkstoffen nicht erfüllen.

Ein weiteres Problem stellen Knorpeldefekte dar. Dabei können Zerstörungen des Gelenkknorpels lokal begrenzt bleiben (z. B. Osteochondrosis dissecans) oder aber bei der manifesten Gelenkarthrose das gesamte Gelenk betreffen. In der Vergangenheit sind eine Reihe von Versuchen unternommen worden, Knorpeldefekte durch externe Züchtung von Knorpelzellen zu decken. Dabei werden patienteneigene Knorpelzellen entnommen, in Zellkultur vermehrt und anschließend in einer zweiten Operation in die Knorpeldefekte verbracht, indem sie dort mit geeigneten Bioklebern angeklebt oder aber unter einem über den Defekt vernähten Periostlappen verbracht werden. Außer dem Nachteil der zwei Operationen besteht bei dieser Methode das Problem, daß die Zellen am Ort der Gelenkschädigung verbleiben, dort anheften, wachsen und den Gelenkdefekt schließlich überbrücken müssen. Dieses ist oft nicht zu erreichen. Eine der Ursachen dürfte dabei sicher das zerstörte Knochenlager am Ort des Gelenkdefektes sein, an dem ja der ursprüngliche – und ursprünglich gesunde! – Knorpel ebenfalls nicht überlebt hat. Eine Übersicht über die zur Zeit diskutierten Verfahren zur Knorpelzelltransplantation findet sich in: Messner K, Gillquist J (1996) *Cartilage Repair, a critical review.* *Acta Orthop Scand.* 67 (5): 523–529.

Eigene Beobachtungen an explantierten gelockerten Knieendoprothesen zeigen jedoch ein hochinteressantes Phänomen: Kommt es bei Knieendoprothese nicht zu einer kompletten Auslockerung sondern zu einer Mikrolockerung des Implantates, bei der das Implantat noch in seiner Lage verbleibt, aber im Zehntelmillimeterbereich in seinem Auflager hin- und herrutscht, so kommt es bei den druckbelasteten Stellen zwischen Implantat und Knochen zu einer Um-differenzierung des im Rahmen der Lockerung gebildeten Bindegewebes: Es bildet sich an diesen Stellen Knorpelgewebe, der von uns mit Hilfe immunhistochemischer Methoden teilweise als hyaliner Knorpel (entspricht Gelenkknorpel) gefunden wurde. Das ist insofern bemerkenswert, als nach bisheriger Überzeugung hyaliner Knorpel nicht neu entstehen kann, sondern bei reparativen Gelenkknorpelprozessen immer nur minderwertiger Fasernknorpel entsteht.

Diese Beobachtungen stehen aber durchaus im Einklang mit tierexperimentellen Untersuchungen: Wird in den Kondylus eines Kaninchenkniees ein Loch in die Gelenkfläche gebohrt (sogen. "Leerlochversuch"), so bildet sich in diesem Loch aus dem einsprossenden Fasergewebe durch-aus hyaliner Knorpel, der aber im Lauf weniger Wochen zu Fasernknorpel degeneriert. Die Zusammenschau dieser Befunde mit den eigenen Beobachtungen läßt den Schluß zu, daß zur stabilen Ausdifferenzierung einer hyalinen Knorpelschicht eine bestimmte mechanische Belastung dieser Knorpelschicht erforderlich ist, die bei den Leerlochversuchen im Kaninchenkondylus nicht gegeben ist (fehlender mechanisch tragfähiger Unterbau, da der Knochen unterhalb der

Knorpelschicht ebenfalls weggefräst wird), der aber bei den mikrogelockerten Prothesen jedoch gegeben war.

Diese Beobachtungen kann man in einem "Knorpelersatzmodell" umsetzen, indem man eine implantationsfähige Matrixstruktur erzeugt, die einerseits aus einer mechanisch belastbaren "Knochenersatzstruktur" sowie einer "Knorpelersatzstruktur" besteht. Es ist naheliegend zu vermuten, daß die mechanische Belastung der Zellen in diesen Schichten im physiologischen Bereich der Belastung des entsprechenden Gelenkes liegen sollte.

Eine prinzipielle Darstellung einer solchen "Gelenkersatzstruktur" findet sich auch schon in: Bittmann P, Müller W (1996) Sulzer Technical Review, Info direct, Sulzer Innotec AG, Postfach 414, CH-8401 Winterthur). Die angegebenen Strukturen sind jedoch unstrukturiert und für die externe Zellbeladung mit Knochen- und Knorpelzellen vorgesehen.

Zu fordern ist jedoch für den direkt implantierbaren "biologischen Gelenkersatz" ein Knochenersatzstruktur mit den oben angegebenen Forderungen mechanischer Simulation des Ersatzlagers mit den angesprochenen Problemen der Porengröße, Volumen der Ersatzstruktur sowie der dem Knochen angepaßten mechanischen Steifigkeit, in Kombination mit einer "Knorpelersatzstruktur", die ganz bestimmte mechanische Eigenschaften erfüllen muß:

- definierter E-Modul unterhalb des E-Moduls hyaliner Gelenkschichten (ca. 34 MPa). Vernünftigerweise sollte hier ein E-Modul (s. o.: Knochenersatzstruktur) von 0.2-1.0 des E-Moduls hyaliner Gelenkschichten angestrebt werden, damit die einsprossenden Stammzellen sich unter der mechanischen Belastung zu hyalinem Gelenkknorpel umdifferenzieren können.
- definierter mechanischer Unterbau der Knochenersatzstruktur, damit sofort nach Einsprossen der Stammzellen ein mechanisch wirksamer Druck auf die Zellen ausgeübt werden kann.
- eine möglichst hochgradig offenporige Struktur der Knorpelersatzstruktur, die insbesondere Raum zur Ausbildung der charakteristischen Säulenstruktur des hyalinen Gelenkknorpels mit der typischen bogenförmigen Faserstruktur läßt.

Vor allem aber ist eine höchstgradige "Struktureinheit" der Knorpelersatzstruktur mit exakt definierten mechanischen und geometrischen Eigenschaften wichtig. Zufällige geometrische Strukturen mit lokal zufällig wechselnden mechanischen Eigenschaften sind ungeeignet, da sich hyaliner Knorpel nur unter wohl definierten mechanischen Bedingungen innerhalb enger Grenzen bilden kann.

Da Knorpelzellen sich "in vivo" bilden kann, ist der in Bittmann P, Müller W (1996) Sulzer (s. o.) beschriebene Weg des biologischen Gelenkersatzes mit externer Knorpelzucht und anschließender Beimpfung der Ersatzstrukturen mit diesen Zellen gar nicht erforderlich: Auch die in der Gelenkschicht angegebenen homogene Füllung mit Agar (zum Anzüchten der Knorpelzellen in dieser Schicht) ist nicht erforderlich, ja sogar schädlich, da sie (beim direkten biologischen Gelenkersatz) das Hineinlaufen des Knochenmarkblutes aus dem Knochenmark in diese Knorpelersatzstruktur und damit das Einsprossen der Stammzellen in diese Schicht nur verhindern würde.

Die oben geschilderten Probleme des Knochen- und Knorpelersatzes sowie des biologischen Gelenkersatzes werden erfindungsmäßig gelöst, indem mit Hilfe eines geeigneten Herstellungsverfahrens geordnete Strukturen hergestellt werden, deren Eigenschaften bezüglich ihrer mechanischen Elastizität und Porosität definiert sind und den oben angegebenen Anforderungen entsprechen. Da es sich bei

dieser vorgestellten Klasse von Ersatzwerkstoffen nicht mehr im um "Werkstoffe" im klassischen Sinn handelt (der verwendete Werkstoff stellt nur eine der wesentlichen Eigenschaften, die geometrische Struktur die andere wesentliche Eigenschaft dar), wird im Folgenden nicht mehr von "Ersatzwerkstoffen" (wie bisher in der Literatur üblich) sondern von "Ersatzstrukturen" gesprochen, so wie dieses bei der Beschreibung der zu fordernden Strukturen bereits geschehen ist.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Knochen- bzw. Knorpelimplantat auf Basis eines dreidimensionalen Gitters bestehend im wesentlichen aus einer Vielzahl von regelmäßig angeordneten Stäben aus einem teilweise oder vollständig bioresorbierbaren Werkstoff, die eine geometrische dreidimensionale Struktur aus annähernd identischen Einheiten mit Zwischenräumen bilden, wobei besagte Struktur in Bezug auf Elastizität und Festigkeit auf das Gewebe abgestimmt ist, das es ersetzen soll.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stäbe aus kugelförmigen oder zylindrischen Untereinheiten zusammengesetzt sind.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stäbe aus einem der folgenden Werkstoffe bestehen: Poly-D-Lactide, Poly-L-Lactide, Poly-DL-lactide, Hydroxylapatite, Calciumphosphate oder Mischungen, die im wesentlichen Calciumphosphate bzw. Hydroxylapatite enthalten, Collagen, Agar oder Gelatine.

Entsprechende Werkstoffe sind beispielsweise aus der WO 96/36562 oder der EP 0 543 765 bekannt. Auch entsprechende Werkstoffe aus resorbierbaren Polymermaterialien sind grundsätzlich geeignet.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die äußere Geometrie der Struktur des Implantats der Struktur des zu ersetzenden individuellen Knochen/Knorpel-Gewebes angepaßt ist, so daß das Implantat aus Struktureinheiten mit regional unterschiedlichen geometrischen Parametern besteht. Die erforderlichen Daten können dabei aus der Struktur der Knochen/Knorpel der einzelnen Patienten präoperativ mittels bekannter, ggf. computerunterstützter Methoden gewonnen werden, z. B. mittels 3D-CT-Rekonstruktion.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stäbe entsprechend der geforderten Festigkeit und Elastizität in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedliche Dicke besitzen und/oder daß die Abstände der Gitterstäbe in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedlich sind. Durch Auswahl der Dicke, des Werkstoffes und des Stababstandes können für einen bestimmten Bereich selektiv die notwendigen Eigenschaften erzeugt werden.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das Elastizitätsmodul des Implantats mindestens 60% des Elastizitätsmoduls des jeweiligen natürlichen Knochens und mindestens 20% des jeweiligen natürlichen Knorpels ist. Wünschenswert sind jedoch Elastizitätsmodule, die nur um etwa 10 bis 30% geringer sind als die des natürlichen Materials.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stäben mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stäben-Ebenen annähernd parallel zu der mechanischen Haupt-

spannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens ist. Erfindungsgemäß sind auch solche Strukturen mit eingeschlossen, in welchen auch andere als rechte Winkel auftreten, vorzugsweise aber Strukturen mit Winkeln zwischen 60 und 90° mit den entsprechenden komplementären Winkeln.

Besonders geeignet sind auch sogenannte Scherengitterstrukturen.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung somit ein Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stabreihen mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stabreihen-Ebenen um etwa 45° zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens versetzt ist, und so ein dreidimensionales Scherengitter vorliegt.

Ferner sind Gegenstand der Erfindung Knochenimplantate, welche vorzugsweise ein Elastizitätsmodul in einem Bereich von 50 bis 20 000 N/mm² (=MPa) aufweisen. Generell sollten diese Werte zwischen 30 und etwa 35 000 N/mm² liegen, wobei bei Ersatz von spongiösen Knochen ein Elastizitätsmodul zwischen 30 und 200, vorzugsweise 60 und 100 N/mm² und bei Ersatz von kortikalen Knochen entsprechende Werte zwischen 4000 und 35 000 N/mm², vorzugsweise zwischen 5000 und 20 000 N/mm² vorliegen sollten.

Die Abstände zwischen den einzelnen Stäben in den erfindungsgemäßen Strukturen bilden Zwischenräume oder Poren, deren Durchmesser bestimmte Werte nicht unterschreiten sollte. Bei Knochenimplantaten liegt dieser Porendurchmesser zwischen 50 µm und 5 mm, vorzugsweise zwischen 150 µm und 1 mm, bzw. zwischen 150 µm und 3 mm. In den erfindungsgemäßen Knochenstrukturen sollten auch Bereiche vorgesehen sein, in die Gefäßzellen, wie z. B. Blutgefäße, einwachsen können. Die Durchmesser der Zwischenräume sollten hier erfindungsgemäß zwischen 500 µm bis 5 mm, vorzugsweise zwischen 1 mm und 5 mm liegen.

Somit ist Gegenstand der Erfindung auch ein Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 150 µm bis 3 mm aufweisen für Bereiche, in denen natürliches Knochengewebe einwachsen soll, und 1 bis 5 mm für Bereiche, in denen Gefäßzellen einwachsen sollen.

Die Durchmesser der Stäbe können ebenfalls unterschiedlich sein. Erfindungsgemäß kann die Stabdicke nicht nur zwischen den verschiedenen Implantaten, sondern auch innerhalb eines Implantats, aber auch innerhalb eines einzelnen Stabes variieren. Die Auswahl der Stabdicke steht mit den geforderten physikalischen Eigenschaften des Implantats im Zusammenhang. Auch die Art des zur Verwendung kommenden Werkstoffes kann die Änderung der Stabdicke notwendig machen. Erfindungsgemäß variiert die Stabdicke zwischen 10 µm und 3 mm, vorzugsweise zwischen 50 µm und 2 mm, besonders bevorzugt zwischen 100 µm und 1 mm.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung somit ein entsprechendes Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß der Durchmesser der Stäbe zwischen 50 µm und 2 mm liegt.

Ferner ist Gegenstand der Erfindung somit ein Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Ebenen von jeweils um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten, annähernd parallel auf Abstand liegenden Stäben, und die dadurch ent-

stehende geometrische Struktur Zwischenräume aufweist, in die das natürliche Knorpelgewebe einwachsen kann, wobei die Anordnung der Stabreihen-Ebenen annähernd senkrecht zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung der zu erwartenden Belastung ist.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Stabreihenebene auf Lücke gesetzt ist im Vergleich zu einer benachbarten gleichausgerichteten Stabreihenebene.

Ferner ist Gegenstand der Erfindung ein Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die dreidimensionale Gitterstruktur gebildet ist aus aufeinanderliegenden Stab-Gitterflächen.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein entsprechendes Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stab-Gitterflächen zueinander versetzt sind.

Die erfindungsgemäßen Knorpelimplantate sollten ein Elastizitätsmodul zwischen 5 und 40 N/mm² besitzen, vorzugsweise zwischen 7 und 35 N/mm².

Gegenstand der Erfindung ist somit insbesondere ein entsprechendes Knorpelimplantat mit einem Elastizitätsmodul in einem Bereich von 7 bis 35 N/mm².

Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 5 µm bis 3 mm aufweisen.

Der Durchmesser der Stäbe bei den erfindungsgemäßen Knorpelimplantaten kann ebenfalls innerhalb einer Struktur und innerhalb eines Stabes variieren. Dabei sind Werte zwischen 1 µm und 2 mm, vorzugsweise zwischen 5 µm und 1 mm, insbesondere aber zwischen 10 µm und 300 µm anzustreben.

Insbesondere ist somit Gegenstand der Erfindung ein entsprechendes Knorpelimplantat mit einem Durchmesser der Stäbe zwischen 5 µm und 1 mm.

Erfindungsgemäß können die beiden beschriebenen Strukturen, insbesondere die harten Knochenstrukturen von weichen, vliesähnlichen Strukturen aus weichen Materialien wie Gelatine oder Agar überzogen sein.

Ferner können die beiden erfindungsgemäßen Strukturtypen miteinander zu einem Gelenkersatz-Implantat kombiniert werden, welches aus einem weicheren Überbau, der Knorpelstruktur, und einem härteren Unterbau, der Knochenstruktur, besteht.

Somit ist letztlich Gegenstand der Erfindung ein Gelenkersatz-Implantat, bestehend im wesentlichen aus einem Knochenimplantat als Knochenersatzstruktur, wie oben, unten und in den Ansprüchen beschrieben, und einem Knorpelimplantat als Gelenkschicht-Struktur, wie oben, unten und in den Ansprüchen beschrieben, in funktioneller Einheit verbunden.

Die erfindungsgemäßen Ersatzstrukturen können nach an sich bekannten Methoden, zum Beispiel durch Ausbohren oder Ausfräsen von soliden Blöcken hergestellt werden, wobei hier auch das Elektrodenstrahlbohren angewandt werden kann. Auch im Spritzgußverfahren können einfache Strukturen dieser Art hergestellt werden. Dort, wo Hinterschneidungen ein direktes Ausbohren oder Gußverfahren unmöglich machen, können die Bauteile geteilt hergestellt und nachträglich miteinander verbunden werden. Dieses Verfahren kann z. B. beim Aufbringen der Knorpelersatzstruktur vorteilhaft sein, wenn z. B. eine Vliesstruktur auf die Knochenersatzstruktur aufgebracht werden soll. Dabei können abbaubare Klebstoffe wie Fibrinkleber oder Gelatine verwendet werden oder aber, die Strukturen werden über eine Hitzebehandlung (z. B. Reibschweißen, thermisches Sintern) miteinander verbunden, sofern es um thermoplastische Werkstoffe handelt. Auf diese Weise können sogar große

Strukturen aus einzelnen Stäben oder Substrukturen aufgebaut werden.

Sehr viel vorteilhafter ist es jedoch, wenn die Strukturen mit stereolithographischen Verfahren hergestellt werden, da so auch Strukturen aus einem Stück aufgebaut werden können, deren Hinterschnidungen durch ein bohrendes Verfahren nicht realisiert werden können. Mehrere Verfahren können dabei angewendet werden, die im Folgenden als "STL-Verfahren" bezeichnet werden, und von denen einige aufgeführt werden.

Beim sogenannten selective laser sintering werden thermoplastische Werkstoffe pulverförmig Schicht für Schicht mit Hilfe eines Lasers verschmolzen. Die Konstruktionsdaten stammen aus einem CAD-Programm. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, daß die Spurbreite des Lasers sehr feine Strukturen nicht ermöglicht und daß das freie, nicht verschmolzene Pulver aus den Hohlräumen der Struktur entfernt werden muß.

Besser geeignet erscheint daher das jet phase solidification Verfahren. Hier wird mit einer feinen Spritzdüse ähnlich dem Tintenstrahldruckerprinzip der Werkstoff Spur um Spur und Schicht für Schicht aufgetragen. Entsprechend der Düse können so sehr feine Strukturen (z.Zt. bis 20 µm Durchmesser) realisiert werden.

Als Knochenersatzstrukturen gut geeignet sind Strukturen aus Stabreihen (Fig. 1), wobei zwei oder auch drei Stabreihen um jeweils 90° versetzt zueinander angebracht werden. Entsprechend den mechanischen Anforderungen kann sich die Dicke der Stäbe sowie deren Ausrichtung innerhalb der Struktur auch ändern, so daß die trabekuläre Knochenstruktur des zu ersetzenden Knochens besser nachempfunden werden kann.

Günstig kann es auch sein, wenn die Gitterstruktur um 45° geneigt den mechanischen Hauptspannungstrajektorien im Sinne eines "Scherengitters" folgt, wie das in Fig. 2 dargestellt ist: Im Vergleich mit den parallel zu den Hauptspannungstrajektorien angeordneten Stabstrukturen zeigen bei einer solchen versetzten Scherengitterstruktur größere Bereiche die gleiche Verformung unter einer äußeren mechanischen Belastung, da die senkrecht zu den den Hauptspannungstrajektorien verlaufenden Stäbe kaum verformt werden. Eine möglichst gleiche Verformung der Knochenersatzstruktur unter Last ist jedoch zur gleichmäßigen Stimulation der anhaftenden Bindegewebszellen äußerst vorteilhaft.

Natürlich sind auch andere Grundmuster denkbar: So können z. B. aus aneinander haftenden (z. B. zusammengesinterten) Kügelchen Strukturen hergestellt werden, wobei durch Variation des Durchmessers der Kugeln oder deren Materialsteifigkeit die Struktursteifigkeit den örtlichen Gegebenheiten angepaßt werden kann. Selbstverständlich sind auch alle anderen Grundmuster und deren Kombinationen denkbar, aus denen Knochen- und Knorpelersatzstrukturen mit definierten mechanischen und geometrischen Eigenschaften hergestellt werden können.

Besonders einfach und vorteilhaft werden solche Strukturen dann mit dem STL-Verfahren hergestellt. Dabei sind zu Simulation spongiösen Knochens E-Moduli der entstehenden Strukturen zwischen 100 und 5000 N/mm², zur Simulation kortikalen Knochens 5000–20 000 N/mm² anzustreben.

Zum Erzielen eines hohen E-Moduls müssen den Matrixwerkstoffen ggf. Anteile an Zusatzstoffen wie Hydroxylapatit beigemischt werden, die – wie im Fall des Hydroxylapatits – auch noch osteoinduktive Eigenschaften besitzen.

Geeignete Matrixwerkstoffe sind insbesondere die Polyglycolide sowie Polylactide, insbesondere mit osteoinduktiven Beimischungen wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat oder BMP ("bone morphogenic protein"). Ganz beson-

ders gut für das jet phase solidification Verfahren ist Poly-D-L-Lactid (50% D-lactid, 50% L-Lactid), ein weitgehend amorphes Polylactid, das sich hervorragend spritzgießen (z. B. jet phase solidification Verfahren) läßt und ein gutes biologisches Abbauverhalten zeigt, wobei die Abbauezeiten zwischen 3–12 Monaten liegen.

Als Knorpelersatzstruktur sind dagegen sehr viel weichere Schichten anzustreben. Sollen diese Strukturen ebenfalls aus Stäben hergestellt werden, so sind als Stabdicken je nach E-Modul des Werkstoffes und der verwendeten Stabkonstruktion Durchmesser von 5 µm bis 1 mm, die Abstände zwischen den Stäben Längen zwischen 5 mm–3.0 mm anzustreben. Ein Beispiel einer solchen hochelastischen Schicht ist in Fig. 3 angegeben: Hier sind zwei um 90° versetzte Stabreihen "auf Lücke" gesetzt worden, so daß eine extrem offenporige mechanisch weiche Matrix entsteht. Nimmt man als Beispiel reines Poly-L-D-Lactid mit einem E-Modul von ca. 5000 MPa an, so läßt sich die Elastizität überschlägig einfach analytisch berechnen, wenn die Biegesteifigkeit der Stäbe, nicht jedoch die deren Quersteifigkeit sowie Zugsteifigkeit berücksichtigt wird. Danach läßt sich ein E-Modul von 34 MPa einer solchen Schicht bei einem vorgegebenen Stabdurchmesser von 30 µm und einem Abstand der Stäbe voneinander von ca. 0.15 mm erzielen. Berücksichtigt man die Tatsache, daß in einer solchen überschlägigen Rechnung die Struktur weicher gerechnet wird, als sie tatsächlich ist, und daß der E-Modul der Knorpelersatzstruktur ohnehin weicher als die physiologische Knorpelschicht sein sollte, so sollten die Abstände bei einem vorgegebenen Stabdurchmesser von 30 µm größer als 0.15 mm gewählt werden und ca. 0.2–0.6 mm betragen. Eine genauere Bestimmung des E-Moduls muß ohnehin für den jeweiligen Fall mit aufwendigeren Rechnungen (z. B. nach der Methode der finiten Elemente) oder experimentell an den fertigen Knorpelersatzstrukturen im Sinne einer Materialprüfung bestimmt werden.

Knorpelersatzstrukturen wie in dem genannten Beispiel (Fig. 3) lassen sich besonders günstig im jet phase solidification Verfahren herstellen, insbesondere, da eine solche Schicht direkt auf eine entsprechende Knochenersatzstruktur aufgebracht werden kann. Eine solche geordnet aufgebaute Struktur wie im genannten Beispiel aus 30 µm starken Stäben mit einem Versatz der Stäbe um 0.25 mm ergibt ein äußerst günstiges freies Verteilungsvolumen für die sich aufbauende Zellschicht von über 80%! Es kann sinnvoll sein, die dem Gelenk zugewandte Fläche der Knorpelersatzstruktur zu versiegeln. Dieses kann z. B. durch Auftragen einer dünnen Schicht aus Gelatine oder einem ähnlichen abbaubaren Werkstoff geschehen, oder aber es wird eine Folie z. B. aus Polyaminosäuren aufgebracht oder aufgeschmolzen bzw. aufgesintert oder es werden eine oder mehrere Stabschichten dicht nebeneinander aufgebracht, wie das in Fig. 3 dargestellt ist. Diese Versiegelung hat zum einen den Sinn, das Abreiben der Stabstruktur zu verhindern, zum anderen hält es den Markblutkuchen in der Schicht und erhöht den auf diese Schicht wirkenden Druck.

Aus den oben beschriebenen Knochen- und Knorpelersatzstrukturen lassen sich nun Knochen- und Knorpeltransplantate sowie Strukturen für den "Direkten Biologischen Gelenkersatz" konstruieren.

Knochenersatzstruktur als Knochentransplantat

Dazu werden entweder kleinere Blöcke mit Kantenlängen zwischen 2 mm–20 mm aus den oben beschriebenen Strukturen (z. B. entsprechend Fig. 1 und 2) im Sinne eines Granulats gefertigt, daß in zu füllende Knochenhöhlen gelegt werden kann. Da i. a. spongiöse Defekte aufgefüllt werden

müssen, bieten sich hierzu Struktursteifigkeiten an, die einem E-Modul des entstehenden Materials von 100 MPa bis 5000 MPa entspricht. Sollen kortikale Defekte ausgefüllt werden, so sind ausnahmsweise auch Struktursteifigkeiten bis 20 000 MPa erforderlich. Es kann sinnvoll sein, die äußere Form der Granulat Körnchen im Sinne sperriger Formen zu bauen, um eine Verzahnung der Granulat Körnchen untereinander zu erzielen, damit aus diesen Granulat Körnchen ein belastbares Knochenlager geformt werden, das sich z. B. zur Aufnahme eines Implantates bei einem Endoprothesenwechsel eignet.

Es ist aber auch denkbar, anstelle von Granulat Körnern größere Defekte aus einem Stück aufzufüllen, das z. B. intraoperativ aus einem großen Block herausgearbeitet wird. Besonders vorteilhaft ist es jedoch, wenn ein solches großes Stück päeoperativ der Knochenhöhle angepaßt wird, indem z. B. aus den bildgebenden Daten einer CT-Untersuchung der Knochenblock diesen Daten entsprechend individuell für den bestimmten Patienten angefertigt wird. Auf diese ist es auch leicht möglich, die Knochenersatzstruktur den lokalen Steifigkeiten des zu ersetzenden Knochenlagers anzupassen, indem z. B. die Dicke der Stäbe (sofern eine Stabstruktur gewählt wird) sich ändert oder weitere Stäbe eingefügt werden.

Knorpelersatzstruktur als Knorpeltransplantat

Eine Reihe von Anwendungen sind denkbar, bei denen aus einer wie oben beschriebenen Knorpelersatzstruktur ein Implantat gefertigt werden kann. So kann z. B. für einen verschlissenen Meniskus oder Diskus (z. B. discus triangularis im Handgelenk) eine Struktur gefertigt werden (Fig. 4), die als Meniskustransplantat verwendet werden kann. Besonders vorteilhafterweise wird eine solche Struktur aus der oben erwähnten Stabstruktur entsprechend Fig. 3 gefertigt, wobei die eine Stabreihe der halbmondförmigen Form des Meniskus folgen sollte, so daß die Form des Meniskus entsteht (Fig. 4). Die Oberflächenversiegelung könnte hier wie in Fig. 3 dargestellt durch eng aneinandergesetzte Stäbe einfach oder mehrschichtig erfolgen. Die Querstäbe könnten an der Meniskusbasis gebündelt und als Fäden ausgeleitet werden, an denen das Meniskustransplantat an der Gelenkkapsel verankert werden könnte.

Natürlich können durch Anpassung der Knorpelersatzstrukturen an die äußere Form auch andere Knorpelersatzimplantate gefertigt werden, z. B. für den schon oben erwähnten discus triangularis der Hand. Außer durch Bereitstellung verschiedener Standardgrößen kann natürlich auch individuell z. B. auf der Basis von CT-Daten eine individuelle Anpassung dieser Strukturen erfolgen.

Biologischer Gelenkersatz

Durch Kombination der Knochen- und der Knorpelersatzstruktur kann ein biologischer Gelenkersatz konstruiert werden. Dazu wird auf eine nicht zu weiche Knochenersatzstruktur (der E-Modul dieses "Unterbaus" sollte nur dicht unterhalb des E-Moduls des ursprünglichen Knochenlagers also zwischen 45%–95% dieses E-Moduls liegen) eine Knorpelersatzstruktur im Bereich der Dicke der ursprünglichen Knorpeldicke aufgebracht. Dabei liegen diese Knorpeldicken im Bereich von 200 µm (z. B. Fingergelenk) bis ca. 4 mm (Hüftgelenk). Sinnvollerweise sollte die Knorpelersatzstruktur an der dem Gelenk zugewandten Fläche im Sinne der oben beschriebenen Verfahren gut versiegelt sein, schon allein deshalb, um ein Aufreißern der Neogelenkflächen zu verhindern, was insbesondere dann wichtig ist, wenn beide Gelenkflächen ersetzt werden sollen.

Oft ist der Ersatz beider Gelenkfläche jedoch gar nicht erforderlich. So kommt es z. B. bei Osteochondrosis dissecans zu einer lokalisierten Knorpel-/Knochenzerstörung nur der einen Gelenkseite. Der Durchmesser dieser Gelenkzerstörung ist begrenzt, so daß in diesen Fällen der Ersatz des Gelenkes mit Hilfe eines in der Größe und Gelenkkontur angepaßten Zylinders erfolgen kann (Fig. 1, Fig. 2). Wie in Fig. 1 dargestellt, kann es sinnvoll sein, zwischen der Knochen- und Knorpelersatzstruktur eine "Supportschicht" (2) zu setzen, so daß die Knorpelersatzstruktur unter eine möglichst gleichmäßige Druckbelastung kommt. Auf die in Fig. 1 dargestellten Durchbrüche (3) kann dann verzichtet werden, wenn eine Zellbeladung der Knorpelstruktur vor dem Einsetzen in das Knochenlager erfolgt, z. B. durch intraoperative Impfung der Knorpelersatzstruktur mit Knochenmarkblut.

Sollen ganze Gelenke ersetzt werden, so ist außer der Form des Gelenkes natürlich die mechanische Struktursteifigkeit der Knochenersatzstruktur den mechanischen Gegebenheiten des zu ersetzenden Knochenlagers anzugleichen. Da die Knochensteifigkeiten physiologischerweise starken lokalen Schwankungen unterliegen, ist es günstig, wenn diese geometrischen Variationen mit einem geeigneten Herstellungsverfahren – wie z. B. mit dem geschilderten jet phase solidification-Verfahren – hergestellt werden.

Im Folgenden werden einige Strukturen an Hand von Abbildungen näher erläutert.

Fig. 1:

Darstellung eines Zylinders als Knochenersatzstruktur. Die Knochenersatzstruktur ist aus um 90° zueinander versetzten Stäben dargestellt (1). Aufgesetzt wurde eine Supportstruktur (2), auf die eine (nicht dargestellte) Knorpelersatzstruktur aufgebracht werden kann. Damit Zellen aus dem Knochenmark in die Schicht der Knorpelersatzstruktur einwandern können, sind in der Supportstruktur Durchbrüche (3) vorgesehen. Mit einer derartigen Knorpelersatzstruktur wäre ein solcher Zylinder z. B. zum Ersatz eines lokalen einseitigen Knochen/Knorpeldefektes geeignet, wie er z. B. bei der osteochondrosis dissecans vorkommt.

Fig. 2:

Darstellung einer Zylinders als Knochenersatzstruktur entsprechend Fig. 1. Die Stabreihen (4) sind in diesem Beispiel im Sinne eines "Scherengitters" angeordnet.

Fig. 3:

Aufsicht und Seitenansicht einer Knorpelersatzstruktur aus feinen Stäben (5), die auf Lücke versetzt angeordnet wurden, um eine elastische Durchfederung der Schicht zu ermöglichen. Versiegelung der dem Gelenk zugewandten Oberfläche durch paralleles Aneinanderlegen der Stäbe (6).

Fig. 4:

Darstellung der äußeren Form eines "Meniskustransplantates". Die Grundstruktur der Stabanordnung folgt dem in Fig. 3 dargestellten Prinzip. Die Stabreihen (7) folgen der Halbmondform des Meniskustransplantates. Die dazu quer dazu verlaufenden Stäbe können an der Basis des Meniskustransplantates ausgeleitet und gebündelt werden, so daß das Meniskustransplantat mit diesen so entstehenden Fäden (8) im Gelenk fixiert werden kann.

Patentansprüche

1. Knochen- bzw. Knorpelimplantat auf Basis eines dreidimensionalen Gitters bestehend im wesentlichen aus einer Vielzahl von regelmäßig angeordneten Stäben aus einem teilweise oder vollständig bio-resorbierbaren Werkstoff, die eine geometrische dreidimensionale Struktur aus annähernd identischen Einheiten mit Zwischenräumen bilden, wobei besagte Struktur in Bezug auf Elastizität und Festigkeit auf das Gewebe abge-

stimmt ist, das es ersetzen soll.

2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Stäbe aus kugelförmigen oder zylindrischen Untereinheiten zusammengesetzt sind.

3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Stäbe aus einem der folgenden Werkstoffe bestehen: Poly-D-Lactide, Poly-L-Lactide, Poly-DL-lactide, Hydroxylapatite, Calciumphosphate oder Mischungen, die im wesentlichen Calciumphosphate bzw. Hydroxylapatite enthalten, Collagen, Agar oder Gelatine.

4. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Geometrie der Struktur des Implantats der Struktur des zu ersetzenden individuellen Knochen/Knorpel-Gewebes angepaßt ist, so daß das Implantat aus Struktureinheiten mit regional unterschiedlichen geometrischen Parametern besteht.

5. Implantat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Stäbe entsprechend der geforderten Festigkeit und Elastizität in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedliche Dicke besitzen und/oder daß die Abstände der Gitterstäbe in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedlich sind.

6. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Elastizitätsmodul des Implantats mindestens 60% des Elastizitätsmoduls des jeweiligen natürlichen Knochens und mindestens 20% des jeweiligen natürlichen Knorpels ist.

7. Knochenimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stabreihen mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stabreihen-Ebenen annähernd parallel zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens ist.

8. Knochenimplantat nach einem der Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stabreihen mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stabreihen-Ebenen um etwa 45° zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens versetzt ist, und so ein dreidimensionales Scherengitter vorliegt.

9. Knochenimplantat nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Elastizitätsmodul in einem Bereich von 50 bis 20 000 N/mm² aufweist.

10. Knochenimplantat nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 150 µm bis 3 mm aufweisen für Bereiche, in denen natürliches Knochengewebe einwachsen soll, und 1 bis 5 mm für Bereiche, in denen Gefäßzellen einwachsen sollen.

11. Knochenimplantat nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchmesser der Stäbe zwischen 50 µm und 2 mm liegt.

12. Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Ebenen von jeweils um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten, annähernd parallel

auf Abstand liegenden Stäben, und die dadurch entstehende geometrische Struktur Zwischenräume aufweist, in die das natürliche Knorpelgewebe einwachsen kann, wobei die Anordnung der Stabreihen-Ebenen annähernd senkrecht zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung der zu erwartenden Belastung ist.

13. Knorpelimplantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine Stabreihenebene auf Lücke gesetzt ist im Vergleich zu einer benachbarten gleichausgerichteten Stabreihenebene.

14. Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die dreidimensionale Gitterstruktur gebildet ist aus aufeinanderliegenden Stab-Gitterflächen.

15. Knorpelimplantat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Stab-Gitterflächen zueinander versetzt sind.

16. Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Elastizitätsmodul in einem Bereich von 5 bis 40 N/mm² aufweist.

17. Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 5 µm bis 3 mm aufweisen.

18. Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchmesser der Stäbe zwischen 5 µm und 1 mm liegt.

19. Gelenkersatz-Implantat, bestehend im wesentlichen aus einem Knochenimplantat gemäß der Ansprüche 7 bis 11 als Knochenersatzstruktur und einem Knorpelimplantat gemäß der Ansprüche 12 bis 18 als Gelenkschicht-Struktur, welche in funktioneller Einheit miteinander verbunden sind.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Abb. 1:

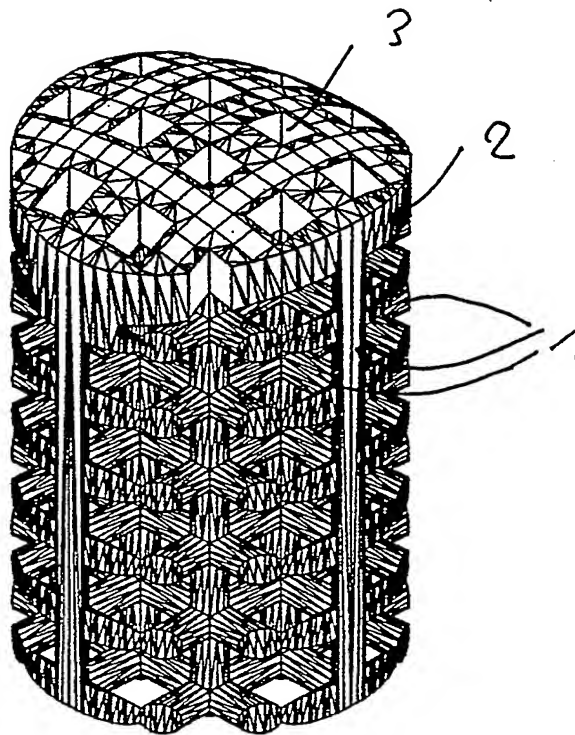


Abb. 2:



Abb. 3:

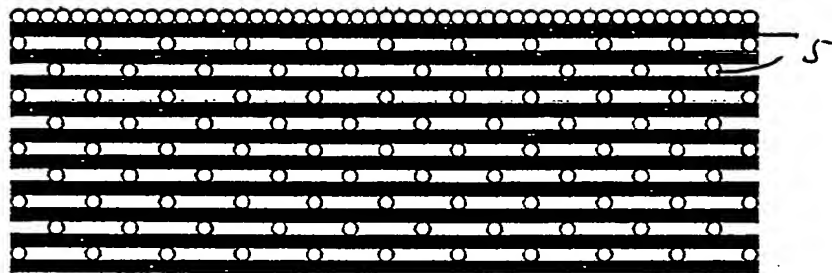
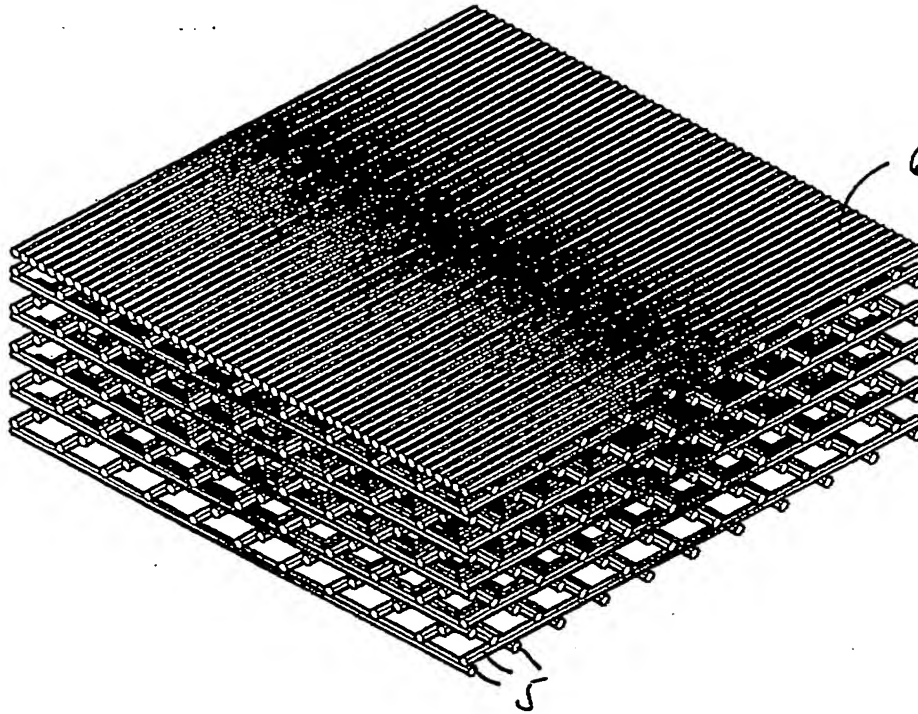


Abb. 4:

